

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES (OIG)

Dr. Ariel Sánchez

Centro de Endocrinología, Rosario

www.arielsanchez.com.ar

La OIG es la segunda causa luego de la osteoporosis postmenopáusica y, dentro de las causas secundarias, la más frecuente

Uno de los efectos adversos más serios de los corticoides crónicos es el desarrollo de osteoporosis

En algunas patologías, como la AR y LES, este riesgo es aún mayor porque las mismas pueden causar osteoporosis *independientemente* del tratamiento con GCs

A pesar de esto, las medidas de prevención y su eventual tratamiento raramente son tenidos en cuenta.

La pérdida de masa ósea varía de 10 a 40% dependiendo del sitio examinado, la duración del tratamiento, la enfermedad de base y el GC usado, afectando predominantemente al hueso trabecular

El riesgo de fractura aumenta rápidamente luego del comienzo del tratamiento con GCs, seguido de una fase lenta pero continua de disminución de densidad mineral ósea (DMO), la cual revierte rápidamente al discontinuar el tratamiento.

Epidemiología

Se estima que 0,2-0,5% de la población general recibe glucocorticoides

Existen datos que revelan que 30-50% de los pacientes con tratamiento prolongado con GCs sufrirá una fractura vertebral.

Epidemiología (2)

La causa más frecuente de la prescripción es la enfermedad pulmonar, y siguen en frecuencia las afecciones musculoesqueléticas y cutáneas

Considerando el tipo de GC, el más prescrito en el Reino Unido fue la prednisona, en dosis de 2,5-7,5 mg/día

Epidemiología (3)

Un metaanálisis de 66 artículos que estudiaron DMO y 22 que evaluaron fractura, demostró una fuerte correlación entre dosis acumulativa y disminución de DMO, al igual que entre dosis diaria y riesgo de fractura en pacientes tratados con GCs.

Epidemiología (4)

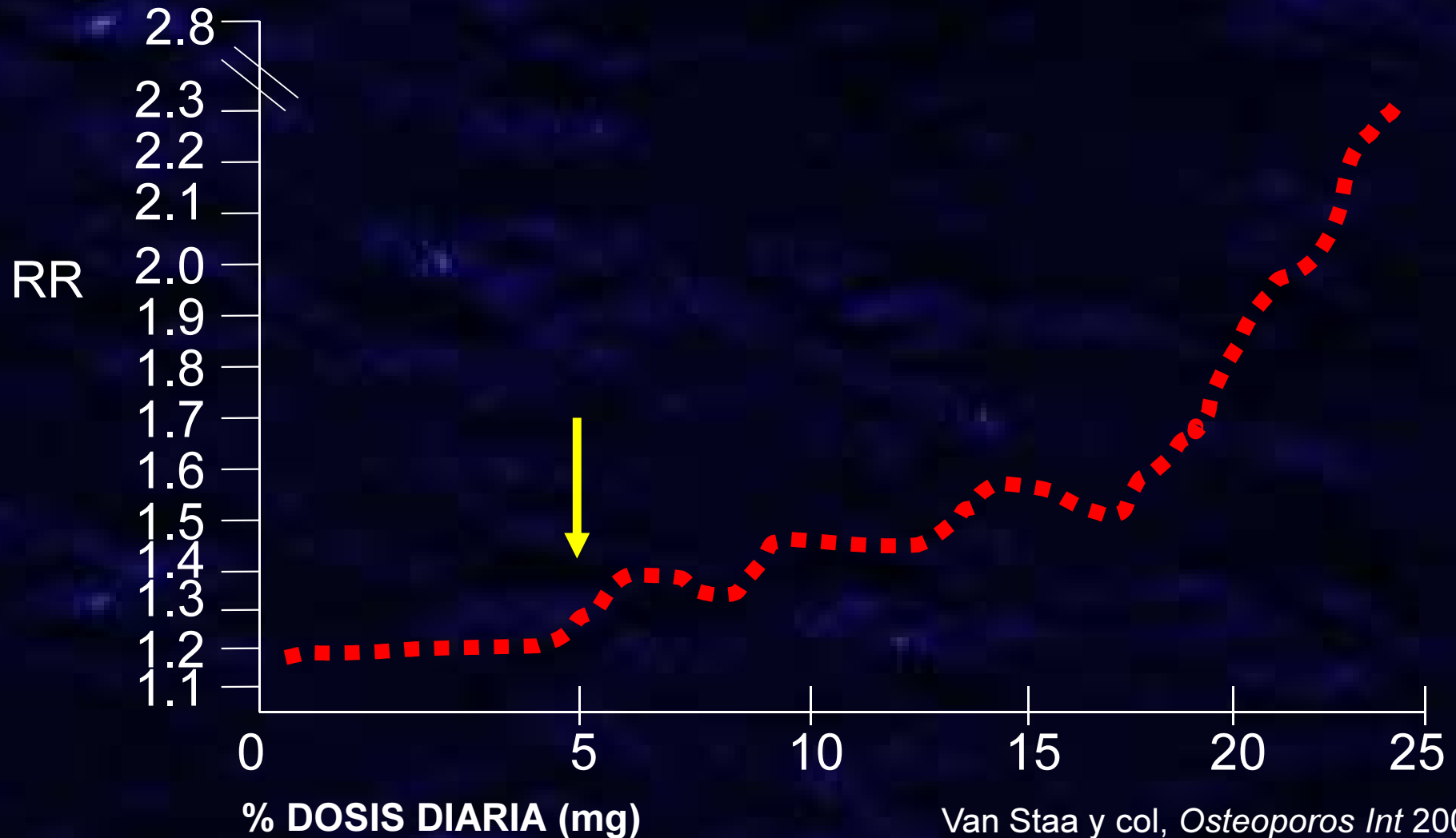
El riesgo relativo (RR) de fractura en pacientes tratados con GC fue de 1,33 en la *General Practice Research Database* del Reino Unido comparado con 1,91 en el resto de los estudios

Para la fractura de cadera el RR fue de 1,61 en la GPRD y 2,01 en los demás estudios, mientras que para fractura vertebral fue de 2,6 y 2,86 respectivamente.

Epidemiología (5)

Dosis del GC (equivalente en mg de predn/día)	<2,5	2,5-7,5	>7,5
RR de Fx vertebral	1,55	2,59	5,18
RR de Fx de cadera	0,99	1,77	2,27

RR DE FRACTURAS NO VERTEBRALES/ DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES



Van Staa y col, *Osteoporos Int* 2002

Densitometría ósea en OIG

La DMO de pacientes tratados con GCs fue menor en cadera y columna respecto de controles

En todos los estudios la disminución de masa ósea fue mayor en hueso trabecular que en cortical, siendo predominante en columna lumbar, seguido de cadera y extremo distal de radio.

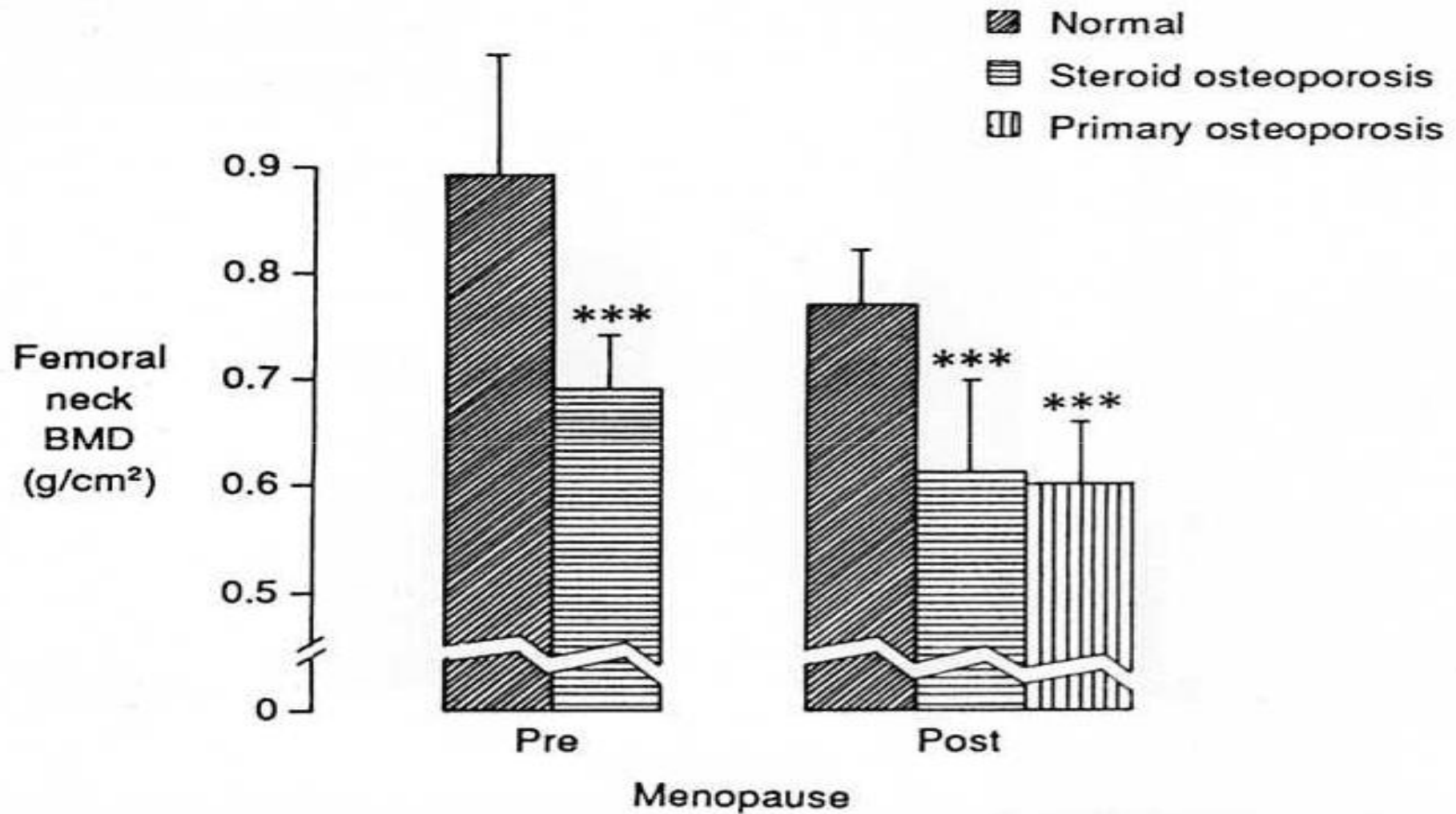
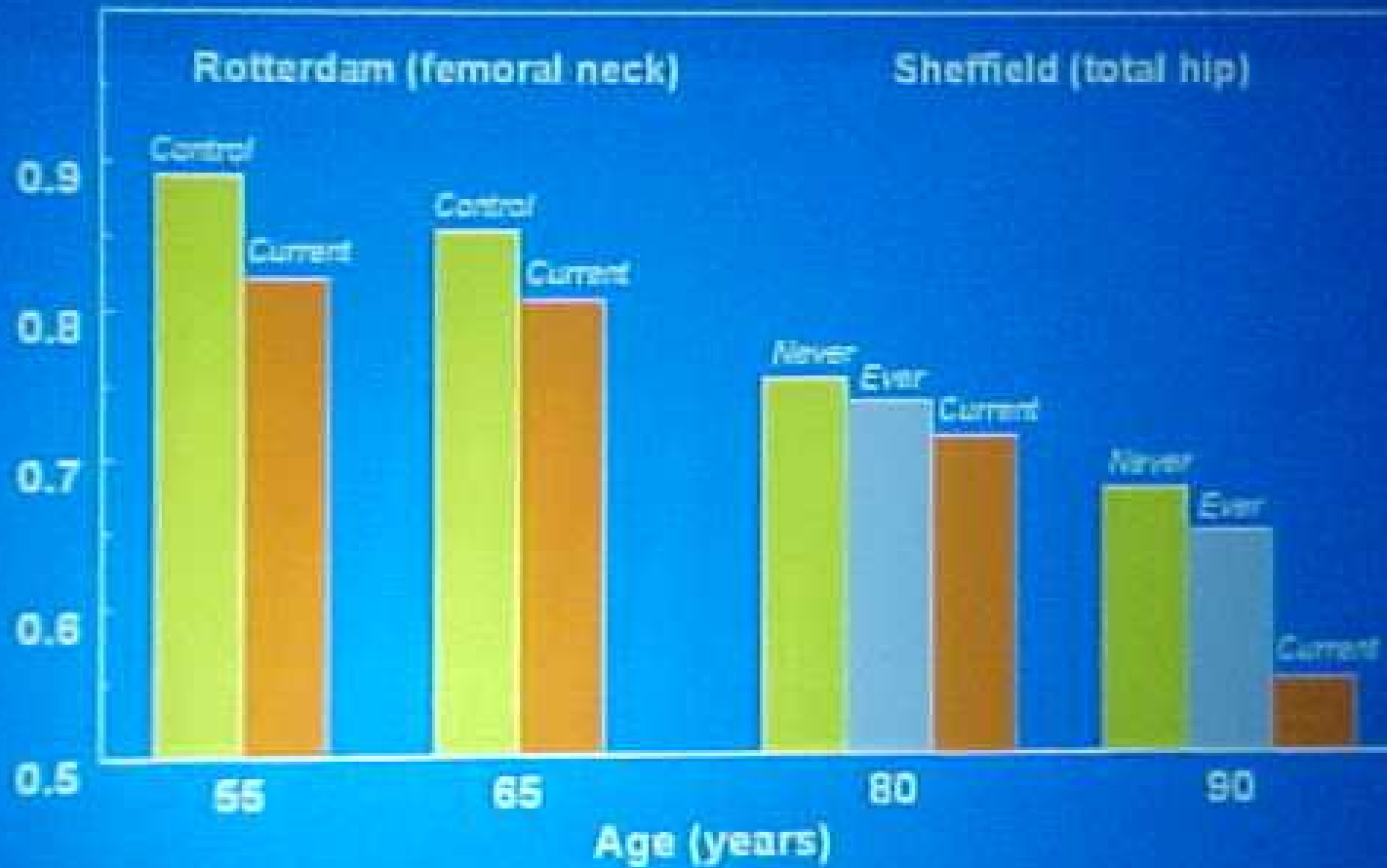


Figure 2 Bone mineral density of the femoral neck (mean + SD) in normal pre- and postmenopausal women and in female patients with corticosteroid-induced or primary osteoporosis. *** $p < 0.001$ compared to normals

Corticosteroids and BMD

BMD (g/cm^2)



El tratamiento con corticoides:

- **Aumenta 3 veces el riesgo relativo de Fx vertebrales**

(aun con uso esporádico, pero es mayor cuanto más prolongado el tiempo de uso)

- **Aumenta más del 90% el riesgo de Fx de cadera**
- **No aumenta significativamente el riesgo de Fx de muñeca**

Incidencia de Fx vertebrales durante el 1er. año de tratamiento con corticoides

Mujeres
pre-menop.

0%

Mujeres
post-menop.

21%

Hombres

17%

Corticosteroid use and fracture risk

Meta-analysis of 40 000 men and women from 9 cohorts

RR adjusted for BMD



Estudio reciente de 50.000 pacientes mayores de 40 años en Manitoba estudiados entre 1998 y 2007

⇒ 25% habían usado GCs; había habido 2.842 fracturas osteoporóticas (566 de cadera). Todos los participantes hicieron densitometría ósea

⇒ El uso reciente y el uso prolongado de GCs (pero no el uso antiguo ni cursos recientes pero breves) se asociaron de modo independiente con menor DMO y mayor riesgo de Fx.

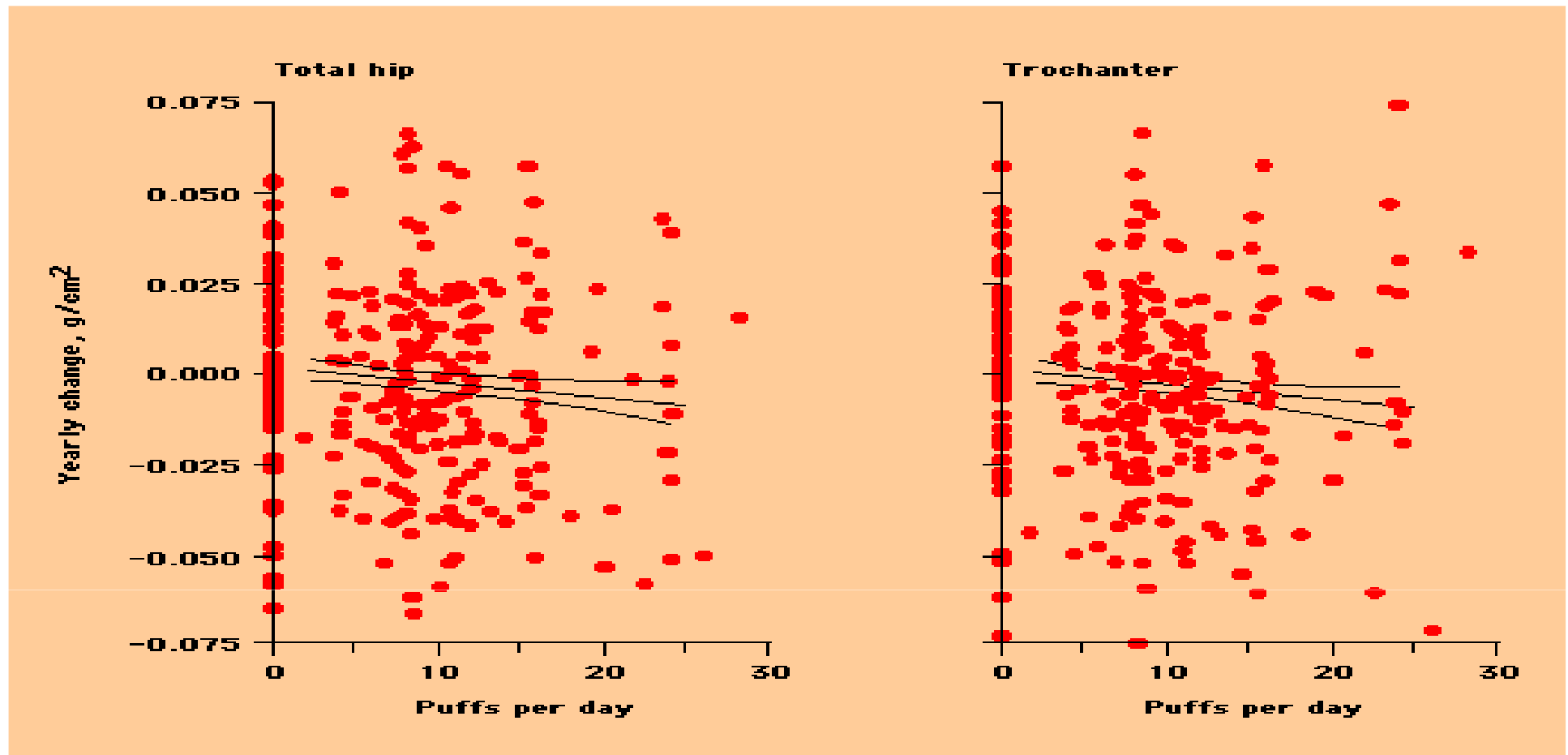
Corticoides inhalados

Producen disminución de la DMO tanto en cadera total como trocánter, en relación directa a la dosis inhalada ; no se vio efecto en cuello femoral

Israel y col, *NEJM* 2001

Sin embargo otros trabajos no establecen una relación entre la dosis inhalada y riesgo de fractura

Suissa y col, *Am J Respir Crit Care Med* 2004



Change in BMD with inhaled glucocorticoids For both the total hip and the trochanter, the rate of decline in bone density was 0.00044 g/cm^2 per year for each additional daily puff of inhaled glucocorticoid ($P = 0.01$ and $P = 0.005$, respectively). The solid line in each panel represents the mean yearly change in bone density. The dashed lines indicate the 95 percent confidence interval for the mean. Data from Isreal, E, Banerjee, TR, Fitzmaurice, GM, et al. *N Engl J Med* 2001; 345:941.

MECANISMO DE AFECTACIÓN DEL HUESO EN LA OIG

Los GC inducen disminución de la masa ósea debido a sus amplios efectos en diferentes niveles del organismo:

disminuyen la absorción intestinal de calcio,
aumentan su excreción renal,
disminuyen la liberación de estrógenos y testosterona,
disminuyen la fuerza muscular,
modifican factores óseos locales, y
alteran la actividad y diferenciación de las células óseas.

MECANISMO DE AFECTACIÓN DEL HUESO EN LA OIG (2)

La tendencia a la hipocalcemia (menor absorción intestinal, mayor excreción urinaria de Ca) induce un hiperparatiroidismo secundario; éste no se evidencia en todos los pacientes.

MECANISMO DE AFECTACIÓN DEL HUESO EN LA OIG (3)

- De modo indirecto los GCs inducen resorción ósea (por incremento de IL-6 y TNF- α y disminución de osteoprotegerina –OPG – y de la apoptosis de osteoclastos) y disminuyen la formación ósea (por incremento de la apoptosis de osteoblastos).

MECANISMO DE AFECTACIÓN DEL HUESO EN LA OIG (4)

- Los GC aumentan la resorción endóctica
(como ocurre en la deprivación estrogénica y en la AR)

FACTORES ÓSEOS LOCALES

Los GC modifican los factores de crecimiento insulino-símiles (IGFs), descendiendo los niveles del IGF-1 al reprimir su transcripción genética, y disminuyendo de esta manera sus efectos estimulantes sobre la síntesis de colágeno y diferenciación osteoblástica

De igual forma se modifican, en forma tiempo y dosis-dependiente, los niveles de proteínas fijadoras de IGF, como la IGFBP-5, con la consiguiente disminución de la vida media del IGF-1.

FACTORES ÓSEOS LOCALES (2)

En cultivo primario de osteoblastos el cortisol produce un aumento (tiempo- y dosis-dependiente), de la expresión de ARNm de colagenasa-3 y de su proteína, a través de un mecanismo postranscripcional

Los GC afectan también la síntesis de colágeno tipo I por un mecanismo transcripcional y postranscripcional, lo que sumado a las alteraciones mencionadas anteriormente, altera el proceso de mineralización.

FACTORES ÓSEOS LOCALES (3)

Los GC producen incremento de RANKL y disminución de OPG

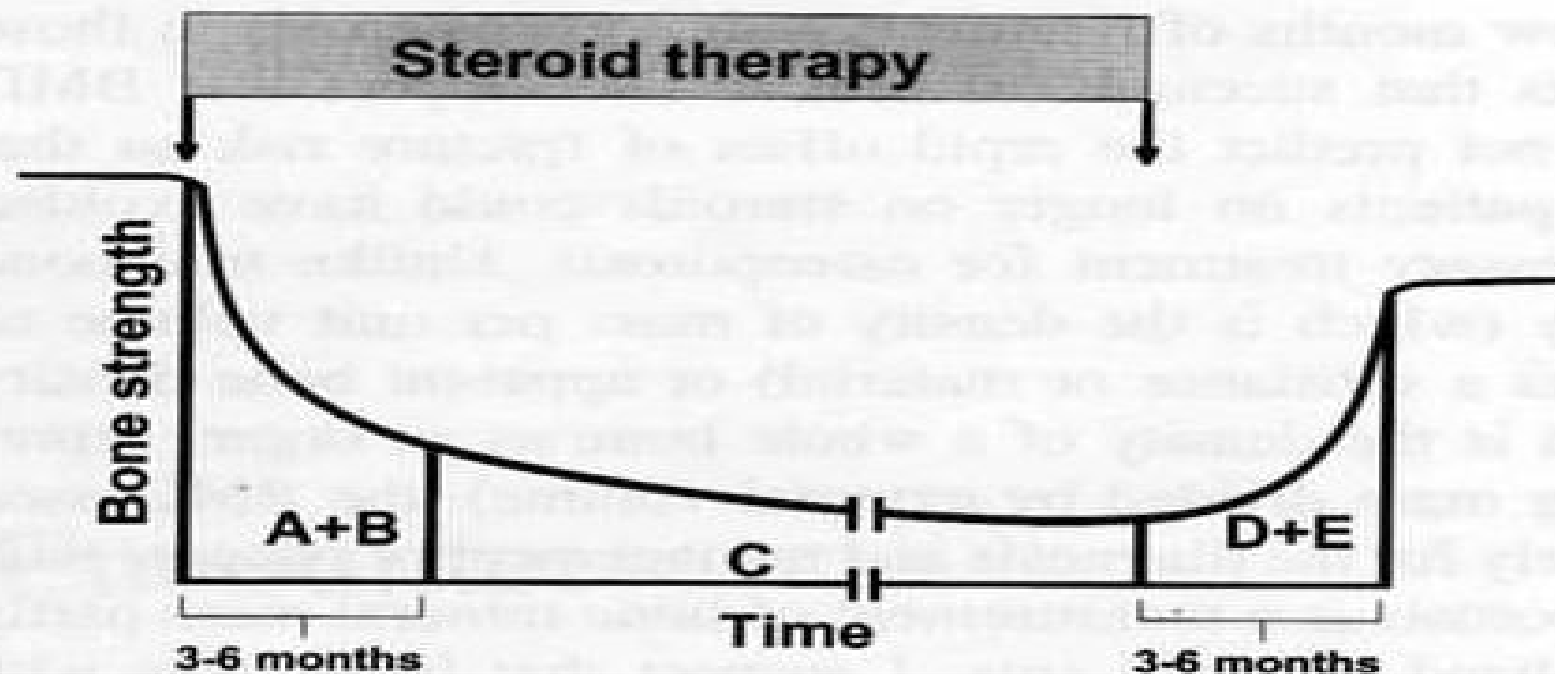
Dado que el RANKL induce la osteoclastogénesis y la OPG es un factor soluble que se liga al RANKL evitando dicho efecto, el tratamiento con GC potencia la disminución de la masa ósea

Estos hallazgos podrían explicar el rápido incremento de la resorción ósea causado por los GCs.

EFFECTO DE LOS CORTICOIDES SOBRE EL HUESO

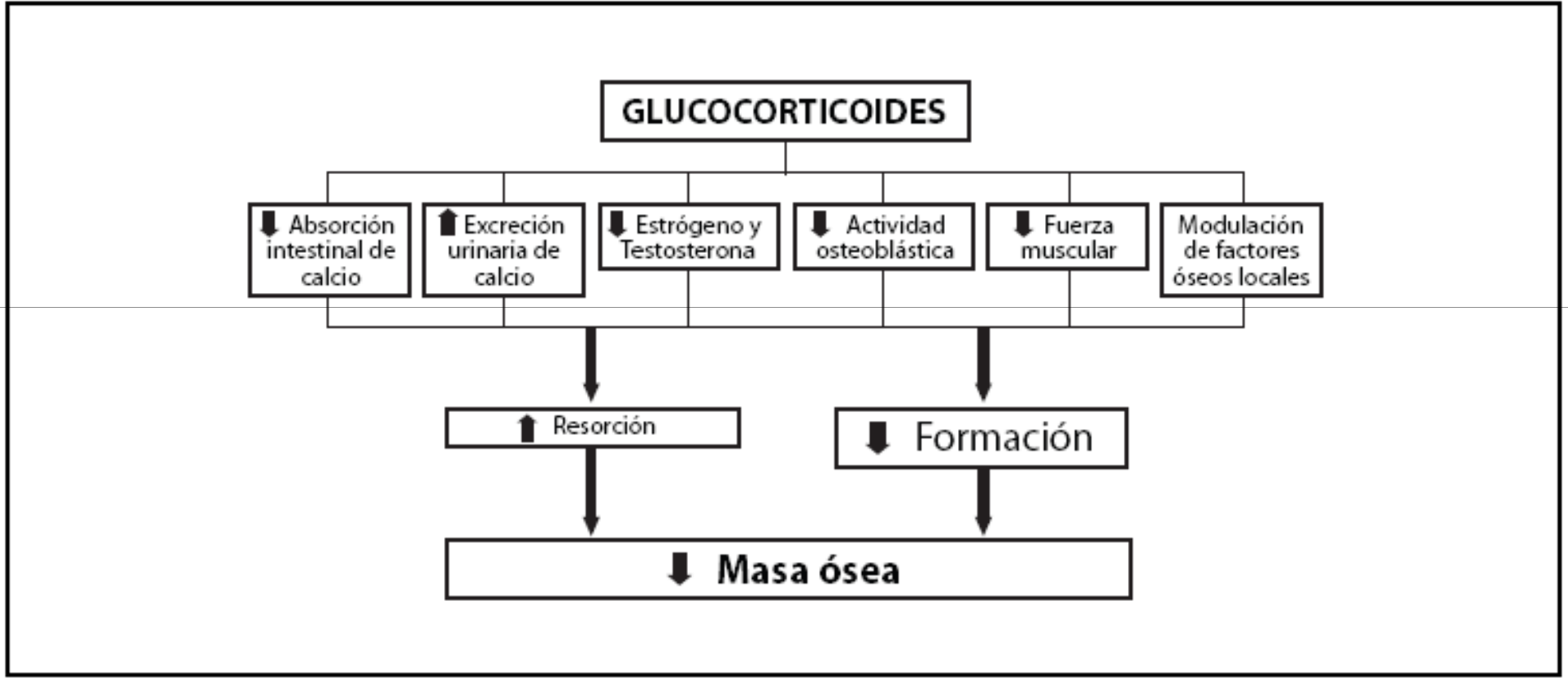
GLUCOCORTICOIDES





- A= osteocyte apoptosis leading to deterioration of bone quality**
- B= fast bone loss due to a "relative" increase in resorption without corresponding formation in pre-existing BMUs**
- C= gradual accumulation of unrepaired defects due to suppressed remodeling**
- D= fast repair of defects by resurgent remodeling**
- E= restoration of osteocyte network leading to improved bone quality**

FIG. 1. Hypothetical mechanisms offered as explanations for the rapid onset and offset of fracture risk with glucocorticoid treatment in the study of van Staa et al.⁽¹⁾



MECANISMO DE AFECTACIÓN DEL MÚSCULO EN LA GIO

- Estudios realizados en biopsias de pacientes tratados con GCs demostraron disminución del porcentaje de fibras musculares tipo I y tipo II (32% y 50% respectivamente), en comparación con aquéllos sin tratamiento con prednisona.
- La disminución de la fuerza muscular y la reducción de la actividad física son factores adicionales para la pérdida de masa ósea.

Actividad y diferenciación de las células óseas

Estudios histomorfométricos en ratones revelaron incremento del espacio trabecular y disminución de:

tejido trabecular (40%),
grosor trabecular (23%),
área de osteoide (29%),
perímetro de osteoide (34%),
anchura del osteoide (27%),
perímetro de mineralización (26%),
velocidad de aposición mineral (40%) y
velocidad de formación ósea (53%).

Actividad y diferenciación de las células óseas (2)

Los GC inducen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos por activación de caspasa-3, un efector de la vía apoptótica.

Clínica de la OIG

No difiere de lo observado en la osteoporosis primaria, salvo que:

El cuadro es de iniciación precoz y con muchas fracturas en pacientes transplantados; en ellos las Fx pueden darse en sitios poco frecuentes.

→ ¡Existe mayor riesgo de fractura que en controles aun con dosis muy bajas!

Determinaciones a tener en cuenta para estudiar causas secundarias de osteoporosis

Analítica solicitada	Entidades clínicas a excluir
Hemograma completo. Eritrosedimentación	Anemia.
Uremia. Creatininemia. Depuración de creatinina	Enfermedad renal crónica
Calcemia. Albuminemia. Fosfatemia. FAL. PTH	Hiperparatiroidismo primario. Osteomalacia. Enfermedad de Paget. Neoplasias
Hepatograma	Hepatopatía crónica. Hepatopatía alcohólica
Estrógenos, Progesterona, LH, FSH	Hipogonadismo (excepto en mujeres postmenopáusicas)
Ac anti transglutaminasa. Ac antiendomisio.	Enfermedad celíaca
Dosaje de IgA sérica	
Dosaje de Inmunoglobulinas séricas	Gammapatía monoclonal
Proteinuria de Bence-Jones	
Dosaje de 25(OH)D	Deficiencia de vitamina D
TSH	Hipertiroidismo

**Tratamiento de OIG en mujeres premenopáusicas que no desean embarazo
y hombres ≤ 50 años**

Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
ACR 2010	Evidencia limitada	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona ≥5 mg/día: alendronato o risedronato. ▪ Prednisona ≥7.5 mg/día: zoledronato 	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Z-score -2, o ▪ hay una disminución importante en la DMO relacionada a la terapia con GC. 	Prednisona ≤3 meses	Prednisona >3 meses
		alendronato, risedronato o zoledronato.	alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada. Juicio clínico	Considerar tratamiento	

*Abreviaturas: **ACR:** American College of Rheumatology. **ASBMR-PPC:** American Society for Bone and Mineral Research-Professional Practice Committee; **IOF-ECTS:** International Osteoporosis Foundation- European Calcified Tissue Society.*

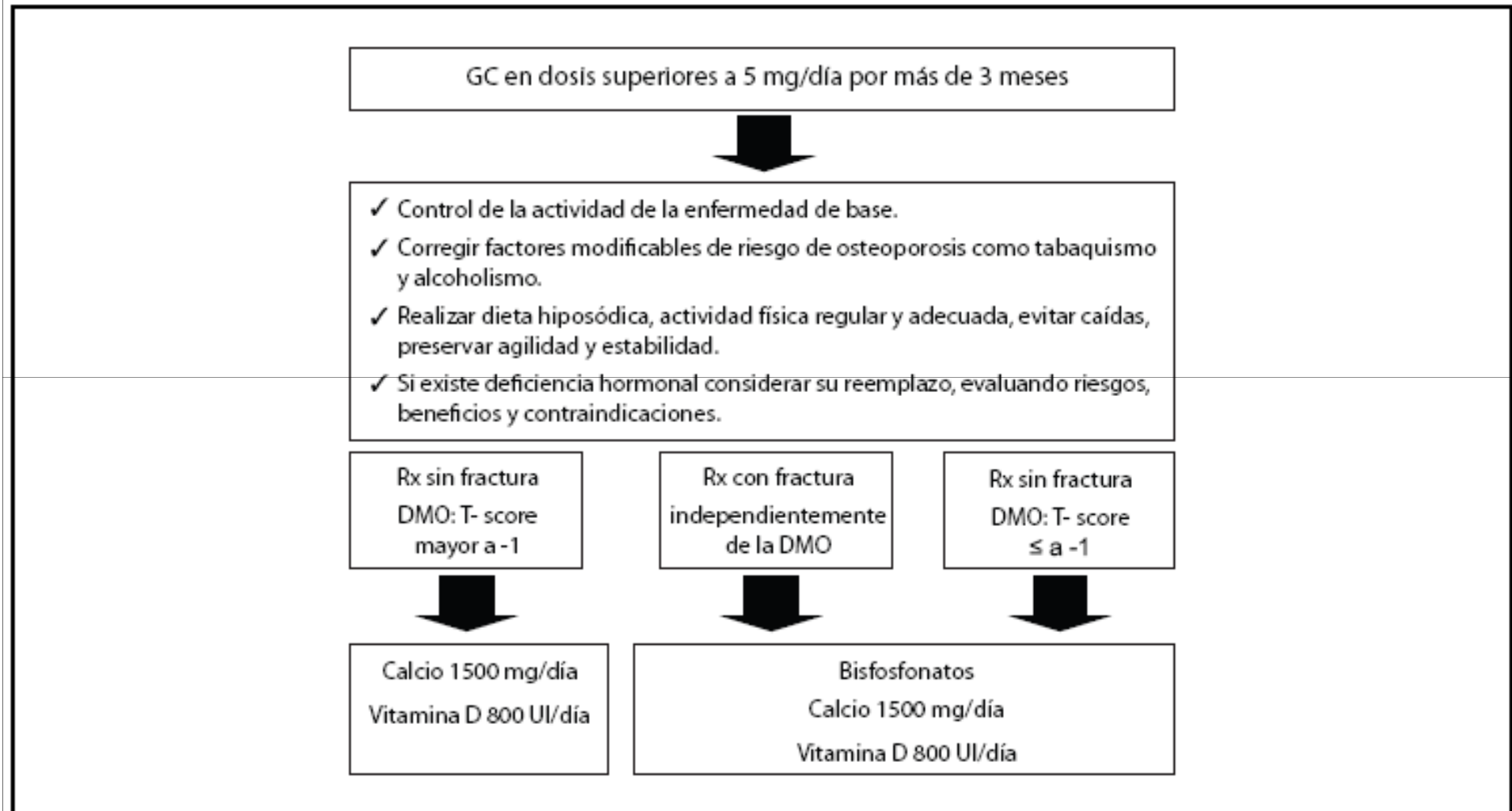
Mujeres que desean embarazo

Consenso	Sin fractura previa	Con fractura previa	
		Prednisona ≤ 3 meses	Prednisona > 3 meses
ACR 2010	Evidencia limitada	Sin consenso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona $< 7,5$ mg/día: No hay consenso. ▪ Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatida.
ASBMR-PPC 2011	Considerar tratamiento si: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Z-score</i> -2 o; ▪ hay una disminución importante en la DMO relacionada al tratamiento con GC. 	Prednisona ≤ 3 meses Pocos datos para avalar el tratamiento	Prednisona > 3 meses Hay preferencia por drogas de vida media corta en el hueso como teriparatida o denosumab en vez de bifosfonatos.
IOF-ECTS 2012	Evidencia limitada. Juicio clínico	Considerar tratamiento	

Mujeres postmenopáusicas y hombres >50 años tratados con GC orales

ACR 2010	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: ALN, RIS o ZOL Prednisona $< 7,5$ mg/día: No recomienda tratamiento	Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: ALN, RIS o ZOL Prednisona $< 7,5$ mg/día: ALN o RIS	Pred. ≥ 5 mg/día indep. del tiempo: ALN, RIS, ZOL o TPT Pred. < 5 mg/día ≤ 1 mes: ALN, RIS o ZOL
ASBMR-PPC 2011	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
	Prednisona $\geq 7,5$ mg/día: ALN, RIS o ZOL Prednisona $< 7,5$ mg/día: Monitorizar descenso en la DMO	Cualquier dosis de GC alendronato risedronato zoledronato.	Cualquier dosis de GC alendronato risedronato zoledronato teriparatida
IOF-ECTS 2012	Sin fractura previa	Con fractura previa	
	Edad < 70 años o Pred. $< 7,5$ mg/día, evaluar FRAX y DMO. Considerar trat. con riesgo >umbral	Edad ≥ 70 años o Pred. $\geq 7,5$ mg/día Considerar tratamiento	

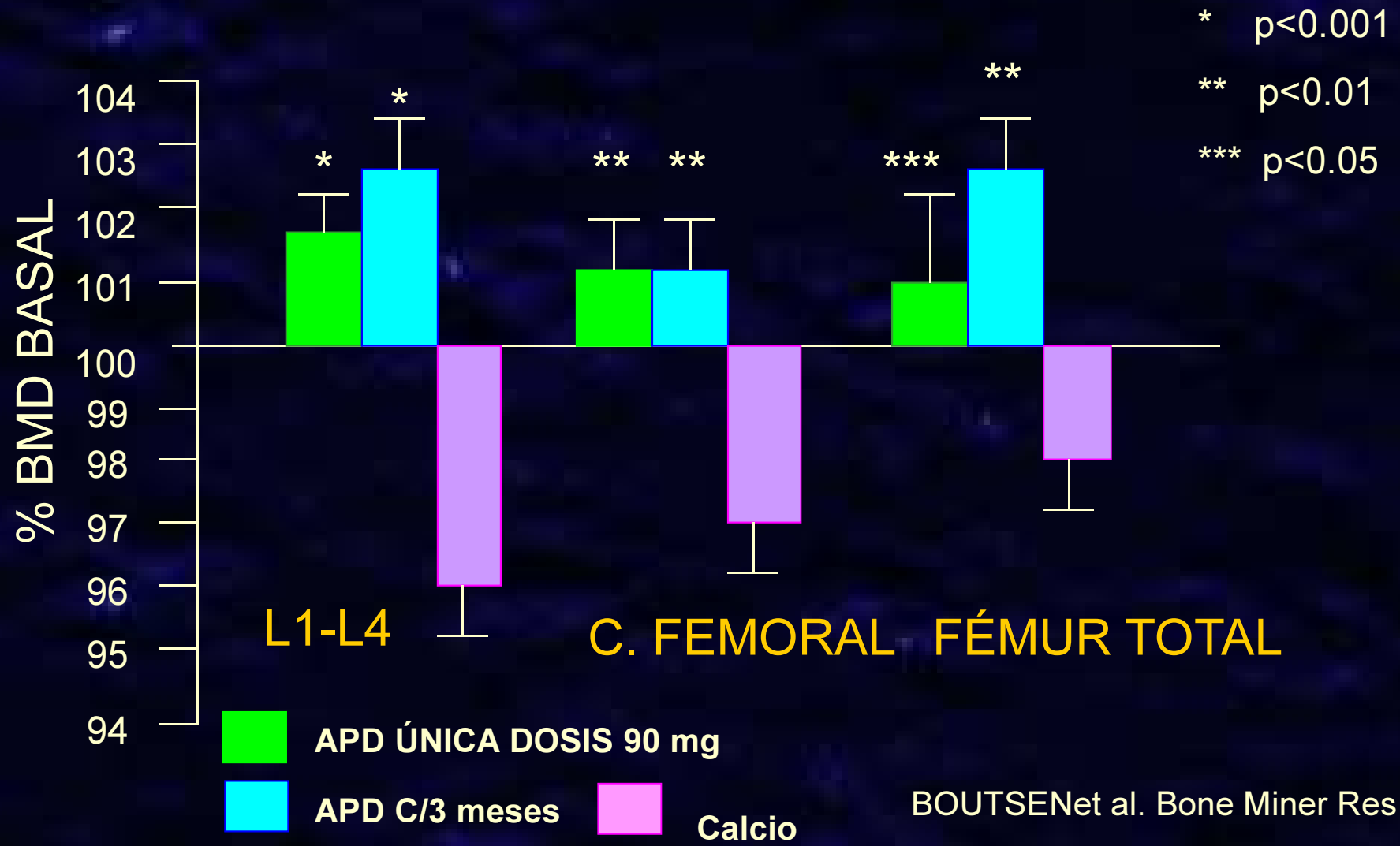
Prevención y Manejo de la OIG



Cálculo del riesgo de fracturas con modificación del FRAX según la dosis de corticoides

- Para exposición a baja dosis (<2,5 mg diarios de prednisona o equivalente) el riesgo de una fractura osteoporótica mayor baja hasta en un 20% (dependiendo de la edad)
- Para exposición mediana (2,5-7,5 mg/d) no hace falta ajustar el cálculo del FRAX
- Para exposición alta (>7,5 mg/d), el riesgo se debe ajustar hacia arriba en un 15%

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA



BOUTSENet al. Bone Miner Res (2005)

OIG en paciente con pénfigo vulgar tratado con APD IV

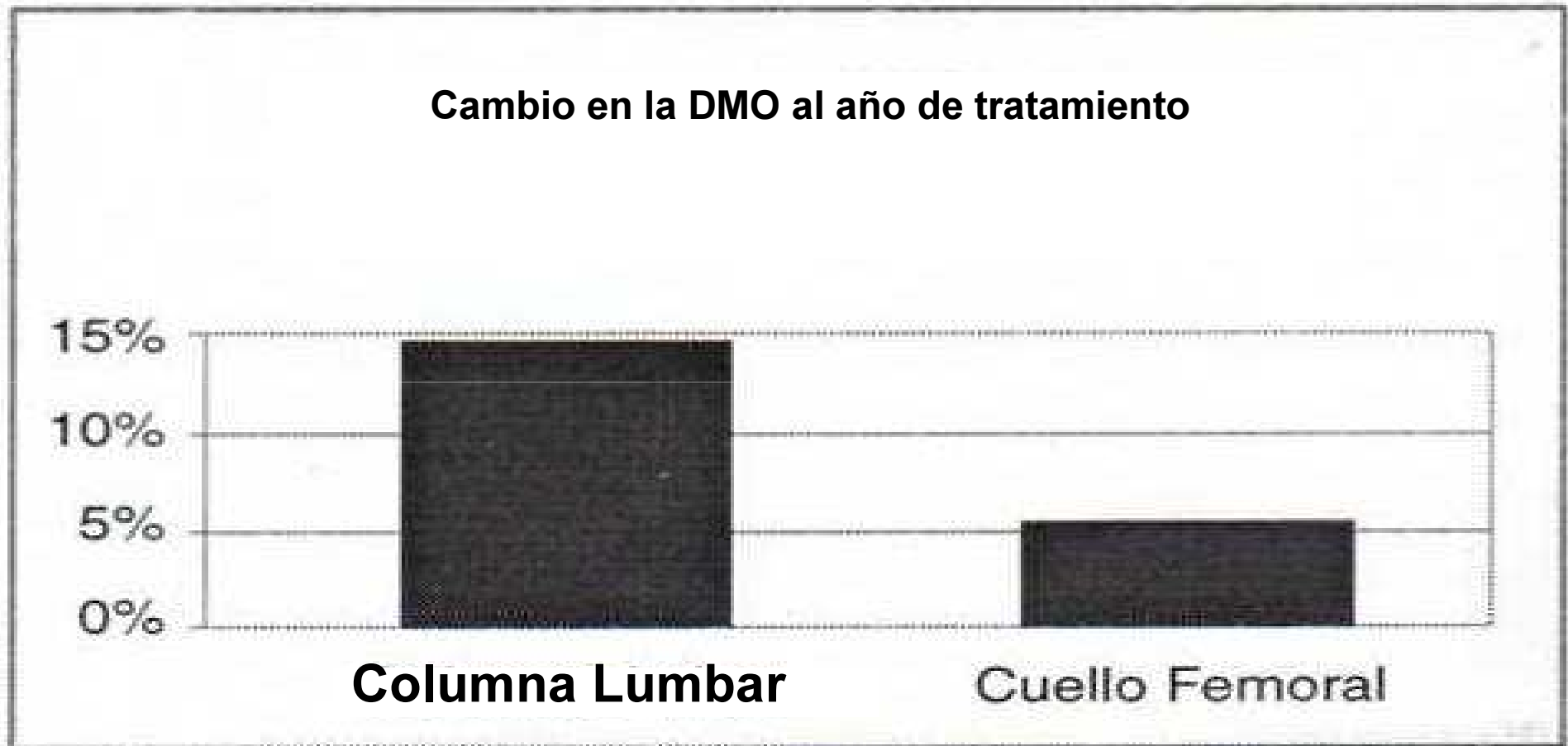


Fig. 2

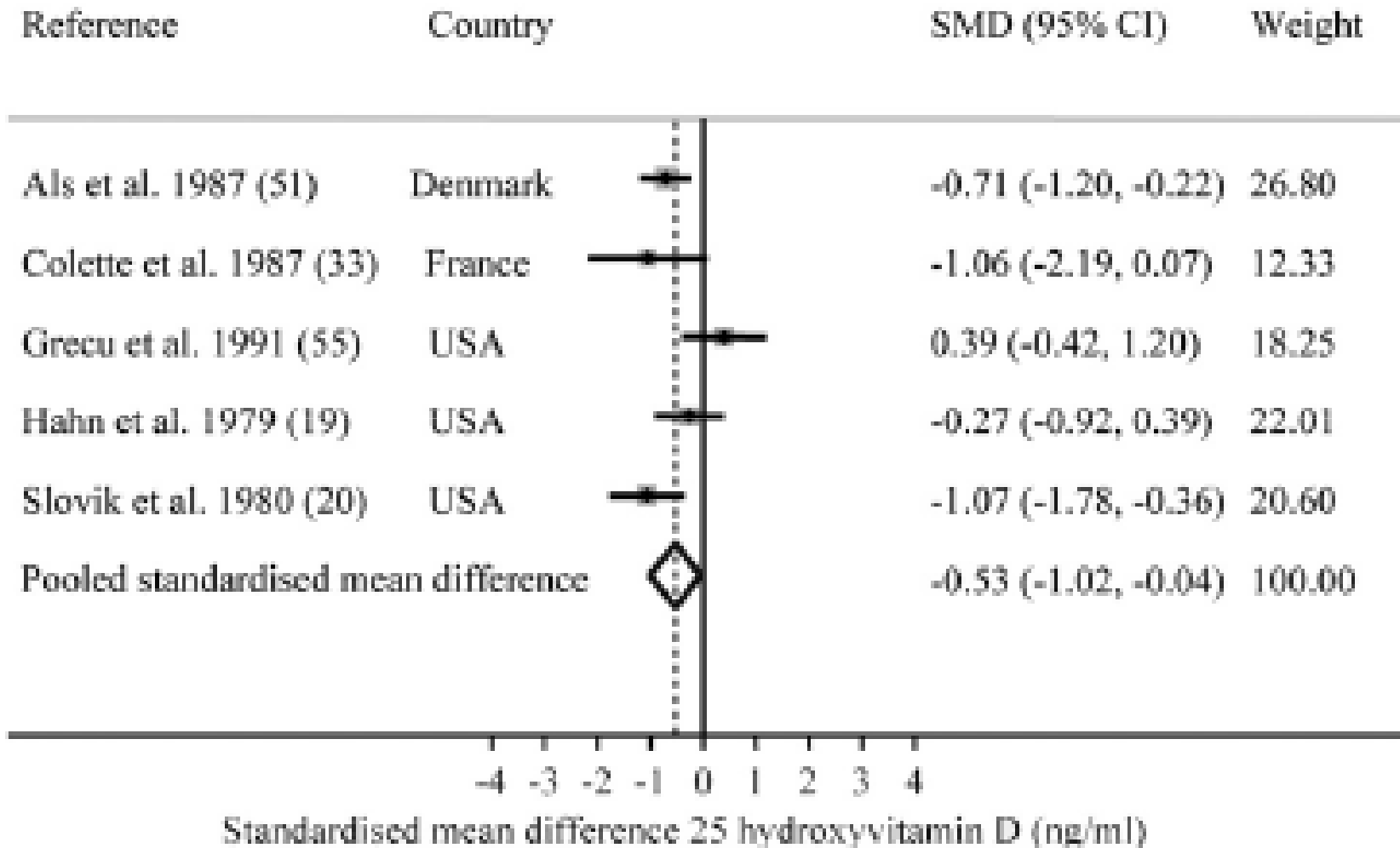
Di Gregorio y col. Diagnóstico en Osteología, 1999 (agosto): 7-9.

Comparación de ZOL y RIS en prevención y tratamiento de la OIG

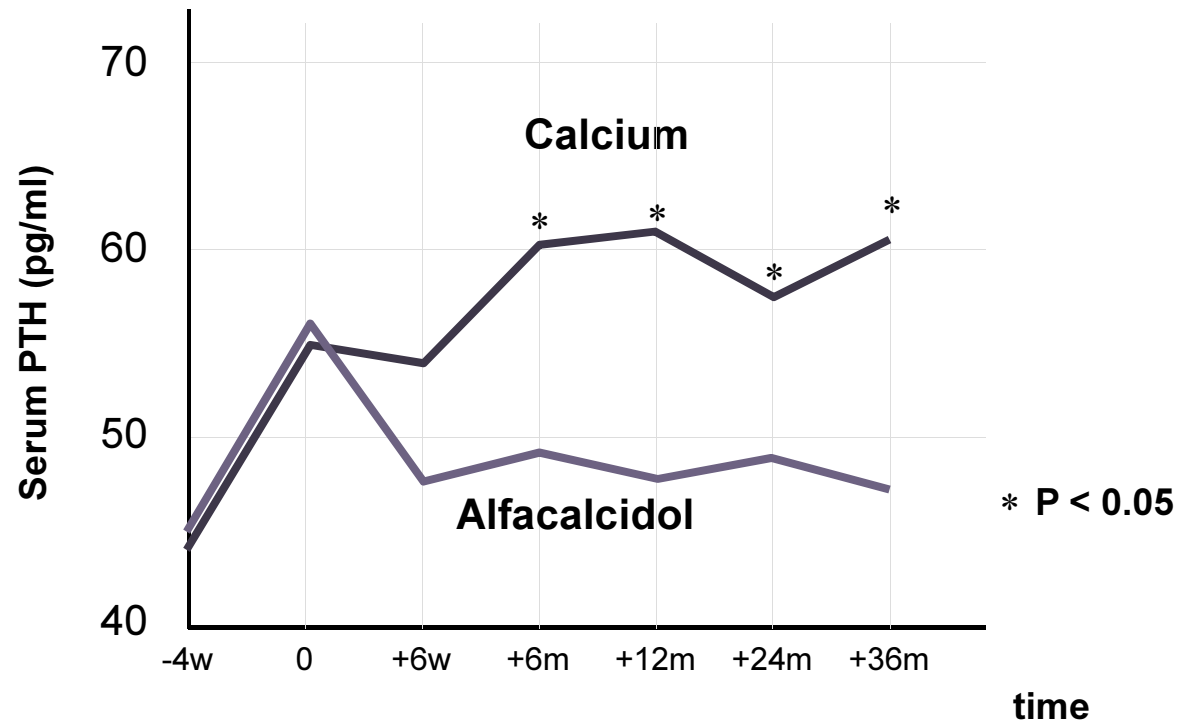
ZOL 5 mg/año resultó superior a RIS 5 mg/día tanto en prevención como en tratamiento (efecto sobre marcadores del recambio y DMO)

⇒ Este trabajo no evaluó efectos sobre incidencia de fracturas.

Metaanálisis de niveles de 25OHD en usuarios de GC y sujetos normales

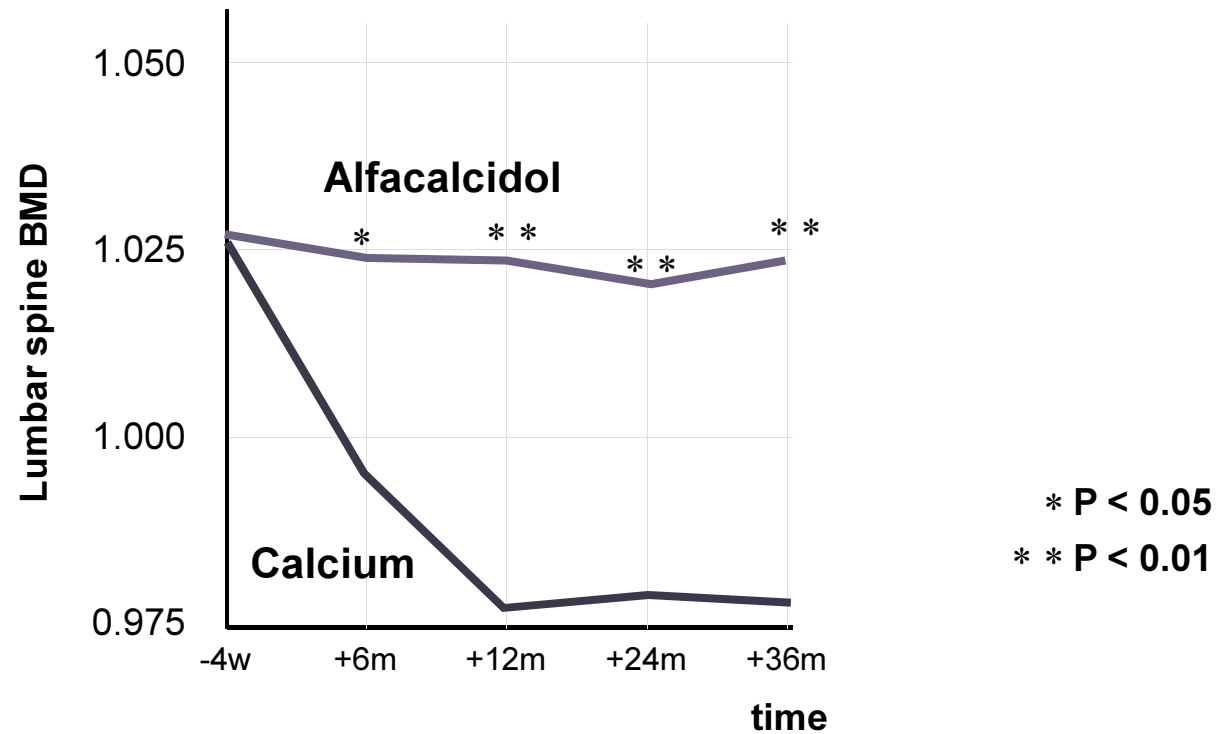


Alfacalcidol Treatment in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis



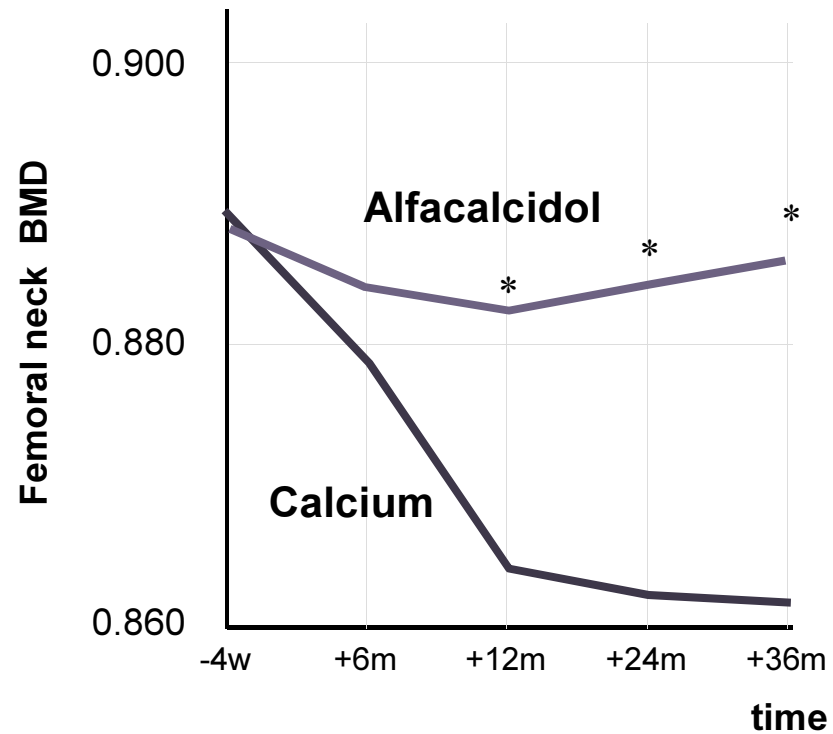
El tratamiento con alfacalcidol reduce el hiperparatiroidismo secundario mejor que la suplementación cálcica.

Alfacalcidol Treatment in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis



El alfacalcidol indujo una mejor preservación de la DMO lumbar en relación al calcio.

Alfacalcidol Treatment in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis



* P < 0.05

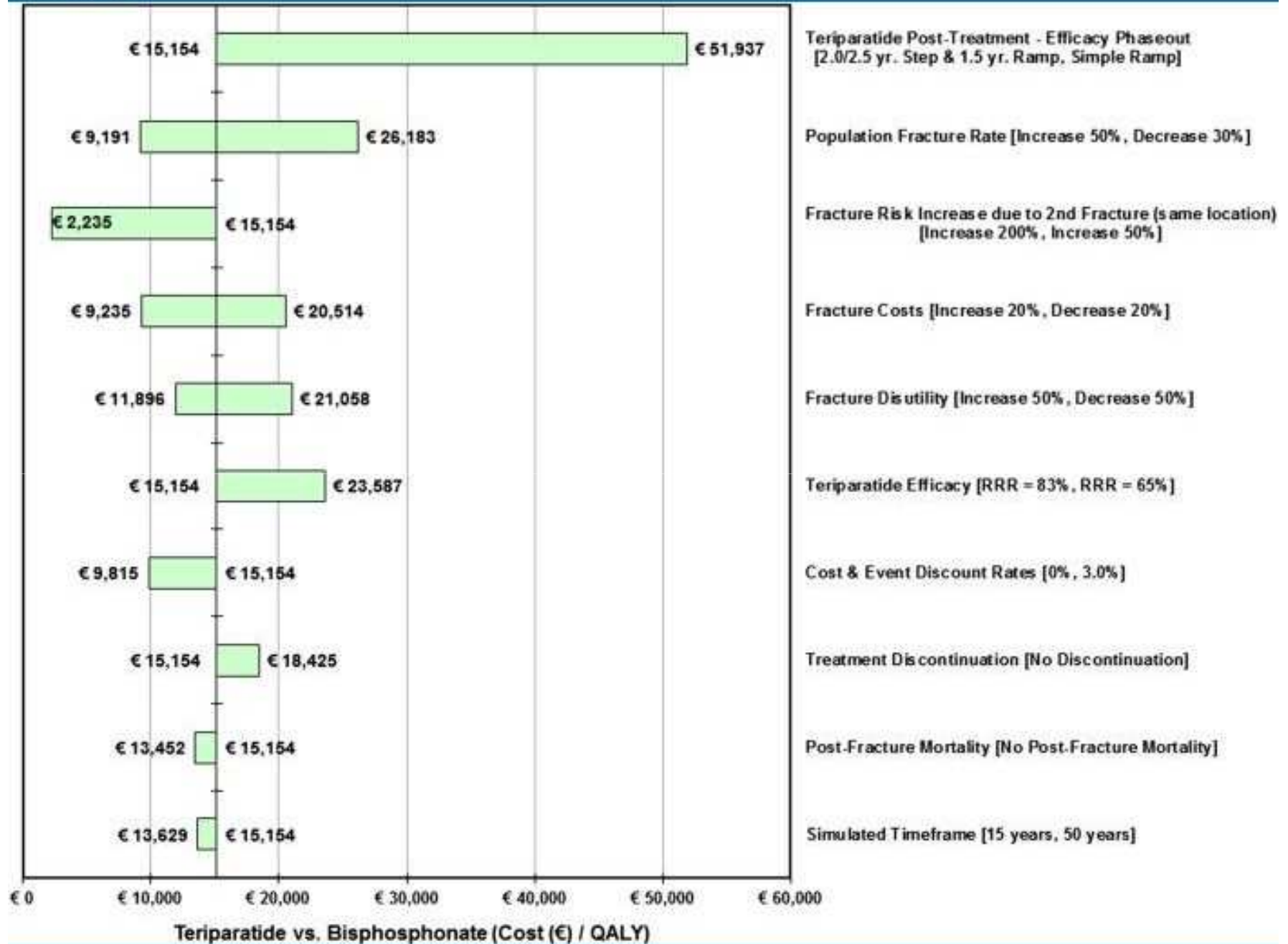
El alfacalcidol indujo una mejor preservación de la DMO femoral en relación al calcio.

Comparación de los efectos de teriparatida y alendronato en la osteoporosis por corticoides, a 18 meses

Outcome	Teriparatide, %	Alendronate, %	P
Increase in lumbar BMD	+ 7.2	+ 3.4	< .001
Increase in total hip BMD	+ 3.8	+ 2.4	.005
New vertebral fractures	0.6	6.1	.004

Estudio comparativo de costos de teriparatida y bifosfonatos orales como tratamiento de 1ª línea en OIC

En Suecia, los cocientes incrementales de costo-efectividad fueron favorables para teriparatida



A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis

**S. Lekamwasam • J. D. Adachi • D. Agnusdei •
J. Bilezikian • S. Boonen • F. Borgström • C. Cooper •
A. Diez Perez • R. Eastell • L. C. Hofbauer • J. A. Kanis •
B. L. Langdahl • O. Lesnyak • R. Lorenc •
E. McCloskey • O. D. Messina • N. Napoli •
B. Obermayer-Pietsch • S. H. Ralston • P. N. Sambrook •
S. Silverman • M. Sosa • J. Stepan • G. Suppan •
D. A. Wahl • J. E. Compston •
Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group**



Gracias por prevenir la adinamia ósea inducida por los corticoides...